

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

河崎 陸

広島大学 大学院先進理工系科学研究科
助教

カルボラン集合体を用いたアブスコパル効果誘導と難治性がん治療応用

研究成果の概要

2023 年度は、これらの評価にはピレン修飾カルボラン(Py-Car)、フェニルボロン酸修飾カルボラン(PB-Car)を用いて作製したロッド状 Py-Car(Py-Car-rod)、球状 PB-Car(PB-Car-sph)、ロッド状 PB-Car(PB-Car-rod)の三種類のカルボラン集合体を用いた抗体との相互作用に加えて、BNCT 活性について評価を行なった。

まず、これら三種類のカルボラン集合体の抗体の複合化能について、イメージングフローサイトメトリーを用いた単粒子解析により評価した。その結果、いずれのカルボラン集合体においても、抗体の複合化が確認された。次に抗体の放出能についても検討を行なった。放出のトリガーとして、腫瘍環境に豊富に存在している ATP に対する応答性について着目した。ATP を腫瘍レベルで作用させると即時的に抗体を放出する様子が PB-Car-sph と PB-Car-rod いずれにおいても観測された。しかし、Py-Car-rod についてはこの様子は見られず、狙い通り、がん細胞表面に過剰発現しているシアル酸へのフェニルボロン酸の親和性の高さが送達に寄与した。次に BNCT 活性について、マウスリンパ腫細胞に対して評価した。その結果、いずれのカルボラン集合体についても臨床薬を凌駕した。

本システムの転移がん治療性能について評価を行うため、PB-Car-sph/抗体複合体、PB-Car-rod/抗体複合体、Py-Car/抗体複合体の体内動態について評価を行なった。その結果、いずれの系についても抗体の腫瘍への集積性は抗体単独投与<<Py-Car-rod < PB-Car-sph < PB-Car-rod となり、フェニルボロン酸構造のがん組織に過剰発現したシアル酸の認識能が送達性に寄与していることが明らかとなった。さらに、構造情報として、球状よりもロッド状の方が有利に働くことも発見した。最後に、この PB-Car-rod/免疫チェックポイント阻害剤複合体を用いた転移がん治療性能について評価を行なった。その結果、優れた転移がん治療性能を実現した。その治療性能は PB-Car-rod と免疫チェックポイント阻害剤の個別投与群を遥かに凌駕した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) R. Kawasaki *et. al.*, *ChemBioChem*, **24**, e202300186, (2023).
- 2) K. Yamana, R. Kawasaki *et. al.*, *Nanoscale Adv.*, **5**, 3857-3861. (2023).
- 3) R. Kawasaki *et. al.*, *Chem. Eur. J.*, **29**, e202302486, (2023).